

Genómica y Medicina de Precisión

Dra. Gabriela Repetto
Presidenta, Sociedad de Genética de Chile
Directora, Centro de Genética y Genómica
Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina
Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo
Santiago

1. Definiciones:

La **Genómica** es un área interdisciplinaria de las ciencias, cuyo foco es el estudio de la función, evolución, mapeo y edición de los genomas. Un genoma es el conjunto de ADN de un organismo, por tanto, la genómica apunta a la caracterización global de los genes. Por otra parte, la genética se refiere al estudio de genes individuales.

Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en EEUU definen a la **Medicina de Precisión** como “una aproximación emergente para la prevención y tratamiento de las enfermedades, que considera la variación individual en genes, ambiente y estilo de vida para cada persona”. Dadas estas definiciones, la genómica y otras -ómicas son herramientas que han contribuido sustancialmente al desarrollo de la Medicina de Precisión. Otro componente fundamental es la informática.

Sin embargo, es necesario reconocer que, desde la antigüedad y mucho antes del desarrollo de la genética, la genómica y la computación, se ha reconocido el rol de la variación individual en cuanto al riesgo de desarrollar enfermedades, o a su curso clínico, o la respuesta a terapias.

2. Algunas aplicaciones y beneficios

La Medicina de Precisión ha tenido impacto en varias áreas de la Medicina, tanto para prevención, estratificación de riesgo, diagnóstico de enfermedades y toma de decisiones terapéuticas. Este resumen y presentación se enfocarán en los aportes de la Genómica.

En el área de diagnóstico, la reducción dramática en los costos de la secuenciación de ADN ha permitido el desarrollo de estrategias moleculares como los paneles de genes que analizan decenas de genes a la vez, y la secuenciación de exomas (el conjunto de exones o porción codificante de nuestros 20.000 genes codificantes de proteínas) o genomas completos. Esto ha llevado al descubrimiento de muchos genes causantes de enfermedades y ha reducido la “odisea diagnóstica” para muchas familias.

La farmacogenética reconoce el rol de la variación genética en la respuesta a medicamentos, tanto en farmacocinética como en farmacodinamia. Su objetivo puede resumirse como “el uso del medicamento correcto, en la dosis correcta, al paciente correcto”. La incorporación de herramientas genéticas ha sido crucial para tomar decisiones terapéuticas que reducen riesgos de efectos adversos e identifican a personas con más probabilidad de tener efectos favorables. Un ejemplo destacable sobre los beneficios de la incorporación de medidas farmacogenética como política de salud pública, ha sido la pesquisa del alelo HLA-B*1502, en pacientes previo al uso de carbamazepina en Taiwan. Este alelo se asocia fuertemente con la inducción de síndrome

de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, que pueden ser letales. El screening pretratamiento permite evitar la exposición a estos medicamentos en individuos genéticamente susceptibles y ha reducido estas graves complicaciones.

En cuanto a desarrollo de terapias, el conocimiento del mecanismo molecular ha llevado a la generación de algunos medicamentos que son específicos para personas que tienen ciertas mutaciones. Ejemplos tempranos de drogas de precisión incluyen imatinib para la proteína de fusión Bcr-Abl en leucemia mieloide crónica, o el trastuzumab para cancer de mama que sobre-expresa el gen *HER2*. Ejemplos más recientes son ivacaftor y lumacaftor, para personas con fibrosis quística y ciertos tipos de mutaciones en el gen *CFTR*.

3. Iniciativas internacionales

Reconociendo el relevante rol de la Medicina de Precisión en la medicina actual y futura, varios países han iniciado grandes proyectos al respecto. Entre ellos, está la iniciativa "All of US" en EEUU, inaugurada por el presidente Barack Obama en el año 2015. Esta iniciativa incluye la participación de una cohorte de más de 1 millón de voluntarios, con foco inicial en cáncer y luego en otras enfermedades, analizando parámetros ambientales, clínicos, genómicos y otros, con el fin de generar nuevas estrategias de monitoreo, estratificación de riesgo, diagnóstico temprano y terapias. Por otra parte, en el Reino Unido, el Primer Ministro David Cameron anunció el año 2012 el programa 100.000 UK Genomes en el National Health Service, para insertar de manera más explícita la Genómica en el sistema de salud y secuenciar los genomas de miles de personas con enfermedades raras o cáncer, para identificar la causa, comprender la patogenia y desarrollar nuevas terapias. Estas y otras iniciativas tendrán un gran impacto en los avances en Medicina de Precisión y su inserción en la práctica clínica en los siguientes años.

4. Algunas limitaciones

Los grandes costos involucrados, y la escasez de profesionales con conocimiento de genómica en salud, informática y otros se traducen en que los países de ingresos bajos y medios prácticamente no tengan acceso a estos avances diagnósticos y terapéuticos. La mayoría de la información genómica de referencia ha sido generada en población europea y asiática, y hay gran desconocimiento sobre factores de riesgo genético en persona de otras regiones.

Con respecto a la secuenciación exómica y genómica en el ámbito clínico, algunos de los problemas que se generan son la presencia de variantes cuyo significado patogénico es incierto, y también la posibilidad de hallazgos incidentales medicamento relevante, pero no relacionados con la indicación primaria del examen. Estos elementos deben ser parte del asesoramiento genético pre-test. Las crecientes restricciones legales a compartir información fenotípica y genómica también generan dificultades a la hora de interpretar resultados.

5. ¿Cuál es el estado de la Medicina Genómica en Chile?

Desde el punto de vista de Salud Pública, pueden identificarse algunos ejemplos de Medicina Genómica en nuestro sistema de salud, aunque seguramente no han sido declarados como tales: Uno es el programa de pesquisa neonatal de fenilcetonuria, iniciado en 1992, destinado a la identificación presintomática de recién nacidos con esta causa hereditaria de discapacidad intelectual, e inicio de terapia precoz para evitar esta manifestación. Otro ejemplo es la Ley Ricarte Soto, que incluye el uso de trastuzumab para tratamiento de cáncer de mama en personas cuyo tumor con sobre expresión de HER2.

Sin embargo, crecer en aplicaciones y evaluaciones de impacto de Medicina Genómica en el país se ve limitado, entre otras razones, por la escasez de genetistas: hay 30 en el Registro de Prestadores de Salud y solo un programa de formación, en la Universidad de Chile. Hay algunos laboratorios académicos y/o privados que realizan algunos exámenes de diagnóstico molecular, pero estos no tienen cobertura por FONASA o ISAPRES, por lo cual el acceso es muy restringido.

En cuanto a investigación, existen varios esfuerzos en áreas como cáncer, enfermedades raras y farmacogenómica. Entre estos, están el Centro de Excelencia de Medicina de Precisión, financiado por Pfizer y CORFO, con el objetivo de identificar nuevos blancos terapéuticos en cáncer de pulmón y mama, así como iniciativas interuniversitarias de generar bases de datos locales, compartidas.

Reconociendo la relevancia de la Medicina Genómica, miembros de la Sociedad de Genética de Chile y del Departamento de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud trabajaron durante el 2016 y 2017 en un análisis para el desarrollo de Genómica en Salud. Se identificaron objetivos, brechas y se formularon propuestas para servicios clínicos, educación de profesionales de salud y de la sociedad en general, investigación, regulación y vinculación internacional. Estas fueron acogidas en el informe de Salud Pública de Chile de la Organización para la Cooperación y Desarrollo (OECD), recomendando definir áreas prioritarias, de alto impacto en salud local, para su implementación.

Bibliografía

1. Chen P, et al "Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan". N Engl J Med. 2011 ;364(12):1126-33. doi: 10.1056/NEJMoa1009717.
2. Dainis AM, Ashley EA "Cardiovascular Precision Medicine in the Genomics Era. JACC Basic Transl Sci. 2018 ;3(2):313-326. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.01.003
3. Genomics England: <https://www.genomicsengland.co.uk/> (revisado el 7 de Septiembre de 2018)
4. National Institutes of Health "All of Us Research Program": <https://allofus.nih.gov/> (revisado el 7 de Septiembre de 2018)
5. OECD Reviews of Public Health 2017- Chile: <https://www.oecd.org/health/health-systems/OECD-Reviews-of-Public-Health-Chile-Assessment-and-recommendations.pdf>
6. Patrinos G, Lopez-Correa C (editores) "Genomic Medicine in Developing and Emerging Economies", Academic Press, UK, 2018